

**Über die einseitige experimentelle
Nierenentzündung bei der Ratte**

Gabriele Nadimi

1964

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik
Frankfurt am Main

(Direktor: Prof. Dr. med. P. Hoff)

Über die einseitige experimentelle Nierenentzündung
bei der Ratte

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Gabriele Nadimi, geborene Alsleben
aus Frankfurt am Main

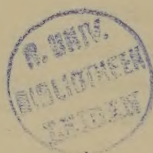
1964

Dekan : Prof. Dr. J. Frey

Referent : Prof. Dr. K. Schöffling

Korreferent : Prof. Dr. W. Rotter

Mündliche Prüfung : 17. Dezember 1964



Gliederung

I. Einleitung und Fragestellung

II. Methodik

A: Gewinnung des Masugiserums

B: Nierenabklemmung zur Erzeugung einer einseitigen Nephritis

C: Ureterunterbindung zur Erzeugung einer einseitigen Nephritis

D: Entbluten der nephritiskranken Tiere

E: Herstellung der Gefrierschnitte

F: Färbung der Schnitte zum Nachweis heterologer Antikörper

G: Fluoreszenzmikroskopie und Photographie

III. Versuchsordnung

Vorbemerkung: Austestung des Masugiserums

A: Abklemmversuche

B: Hydronephroseversuche

IV. Ergebnisse

Vorbemerkung: Einteilung des Stärkegrades der pathologisch-anatomischen Veränderungen

A: Abklemmversuche

1. Versuche mit konstanten Dosen und unterschiedlichen Abklemmzeiten unter 30 Minuten

2. Versuche mit konstanter Abklemmzeit von 30 Minuten und unterschiedlichen Dosen

B: Hydronephroseversuche

V. Diskussion

VI. Zusammenfassung

VII. Literaturverzeichnis

VIII. Lebenslauf

Herrn Prof. Dr. med. K. Schöffling von der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt am Main danke ich für die Überlassung des Themas und die mir bei der Arbeit gewährte Unterstützung. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. E. F. Pfeiffer und Herrn Dr. med. K. Retiene, die mir während der Untersuchungen mit Rat und Tat zur Seite standen.

Herr. Dr. med. K. Federlin von der gleichen Klinik hat mich bei der Durchführung der histologischen und fluoreszenzoptischen Untersuchungen in besonders großzügiger Weise unterstützt. Auch ihm gebührt mein Dank.

I. Einleitung

Bis zu den Untersuchungen Masugis (1933) herrschte allgemein die Auffassung, daß die Schädigung der Nierenparenchymzelle die wesentliche Organläsion bei der durch Nephrotoxin verursachten Nephritis ist. Als wichtigster Effekt des Nephrotoxins wurde die Zytolyse angesehen. Lindemann (1900) gelang es als erstem, eine experimentelle Nierenentzündung hervorzurufen, indem er Tieren einer Spezies Seren von anderen Tieren, die mit Nierengewebe dieser Tierspezies sensibilisiert worden waren, injizierte.

Masugi (1933) benutzte bei seinen Versuchen die Tierkombination Ente/Kaninchen sowie Kaninchen/Ratte. Aufgrund seiner Versuchsergebnisse kam er zu folgenden Schlußfolgerungen: Die primäre Wirkung des Nephrotoxins ist die Gefäßschädigung. Die Unterschiede des Schädigungsgrades sind auf different wirksame Seren und verschieden hohe Dosen zurückzuführen. Diese Gefäßschädigung spielt sich hauptsächlich in den Glomerula ab, die Veränderungen an den Tubulusepithelien sind sekundäre Folgen dieser Gefäßschädigung. Der morphologische Ausdruck dieser speziellen Kapillaeläsion entspricht einer proliferativen Entzündung. Diese Nierenkrankheit nach Nephrotoxininjektion ist der menschlichen diffusen Glomerulonephritis ähnlich. Das Nephrotoxin schädigt in der Hauptsache die Glomerula, aber auch Milz, Leber und Lunge, ihm ist nur eine relative Spezifität zuzuschreiben.

Zur Antikörperbildung wird ein Nierenhomogenat eines Tieres A als Antigen einem Tier B injiziert. Nun besteht die Niere als hochdifferenziertes Organ aus vielen Gewebsteilchen und damit zahlreichen Antigenen. Deshalb wurde schon frühzeitig versucht, unerwünschte Begleitantigene zu eliminieren und nur den Antikörper zu gewinnen, der eine Glomerulonephritis auslöst. Heyman u.M. (1951 - 1956) konnten durch Immunisierung mit Nierenrinde nephritisserzeugendes Antiserum gewinnen, während das bei Verwendung von Nierenmark nicht gelang. Greenspon u. Krakower (1950) isolierte Glome-

rula aus Hundenieren, mit denen sie ein starkes antikörperhaltiges Kaninchenserum erzeugten. Diese Autoren zerlegten dann mit Ultraschall die Hundeglomerula in ihre einzelnen Bestandteile. Bei Untersuchung der einzelnen Glomerulumfraktionen erwies sich, daß die Basalmembran das entscheidende Antigen ist. Mehreren Autoren gelang auch mit anderen Organen die Erzeugung von Anti-Nieren-Antikörpern, unter denen sich Anti-Lungen-Antikörper als die nephrotoxischsten erwiesen. Da sämtliche Organe auch Kapillaren und damit "nierenantigen" wirkende Basalmembranen enthalten, können sie auch eine gegen Glomerula gerichtete Antikörperbildung induzieren. Warum gerade die Glomerula durch diese Antikörperseren geschädigt werden und an anderen Kapillarsystemen kaum Veränderungen nachzuweisen sind, ist bis jetzt noch nicht geklärt. Sarre und Letterer nehmen an, daß die Glomerula infolge ihrer Ausscheidungsfunktion in stärkerem Maße als andere Gefäßgebiete von Nephrotoxinen durchspült und dabei angegriffen werden.

In den dreißiger Jahren blieben die Fragen nach Pathogenese sowie Ursache von Progredienz und Chronizität der Masuginephritis noch unbeantwortet. Die Annahme von Masugi, die später auch von Sarre (1942) vertreten wurde, daß die experimentelle Kaninchennephritis eine direkte Folge einer Antigen-Antikörper-Reaktion sei, fand Kay (1940 - 1942) nicht ausreichend durch Resultate gestützt. Er erkannte, daß es sich bei der Kombination Ente/Kaninchen, d.h. einem Vogel und einem Säugetier, um einen verzögerten zweizeitigen pathogenetischen Mechanismus handeln muß. Beim Kaninchen kommt es in der ersten Phase lediglich zur Lokalisation der Enten-Anti-Kaninchennieren-Antikörper, die noch keine Organschädigung hervorrufen. Erst in der zweiten Phase konnte Kay im Serum des Kaninchens Antikörper gegen das injizierte Entenserum nachweisen, deren maximaler Titer etwa am 5. bis 7. Tage nach der Injektion erreicht wird. Um diese Zeit bildet sich auch die akute Glomerulonephritis aus. Ogawa und Sato

(1938) hatten ferner nachgewiesen, daß mit dem Auftreten der klinischen Zeichen der Nephritis das Serumkomplement abfällt bzw. verschwindet. Nach ungefähr 3 Tagen steigt es wieder auf normale Höhen an.

Da die Antikörperbildung beim Kaninchen erst nach der Injektion in Gang kommt, bestrahlte Kay die Tiere sofort nach der Injektion mit X-Strahlen und verhinderte damit die Nephritis.

Spühler, Zollinger und Enderlin konnten 1951 durch Cortisongaben eine Antikörperbildung im Kaninchen unterdrücken und so eine Glomerulonephritis verhindern.

Bei der Ratte scheint das Auftreten einer Masuginephritis anderen Gesetzmäßigkeiten zu unterliegen. Schon Masugi (1934) und Smadel (1936) beobachteten, daß sich bei diesem Tier die Nephritis sofort nach Injektion des Kaninchen-Anti-Rattennierenserums entwickelt. Das für die Kaninchennephritis so charakteristische Intervall fehlt bei der Ratte.

Masugi führte dieses Phänomen auf eine sofort nach der Injektion einsetzende passive, umgekehrte, lokale anaphylaktische Reaktion zwischen den Kaninchen-Anti-Rattennieren-gamma-Globulinen und dem Antigen, der Rattenniere zurück. Smadel wie auch Heymann u.M. sahen schon wenige Stunden nach der Injektion des Masugiserums histologische Veränderungen an den Nieren.

Pressmann, Korngold und Heymann (1953) erklärten das unterschiedliche Auftreten der Nephritis bei Ratte und Kaninchen durch eine unterschiedliche Komplementbindungsfähigkeit der injizierten Antikörper. Eine Zytolyse tritt erst ein, wenn Komplement die Antigen-Antikörperreaktion vervollständigt. Das ist bei der Ratte mit dem Spendetier Kaninchen sofort möglich, beim Kaninchen mit dem Spendetier Ente aber müssen sich erst autologe Antikörper bilden, die sowohl mit dem in

der Niere lokalisierten, "harmless complex" als auch mit dem Komplement reagieren und so eine Nephritis auslösen. Pfeiffer u. M. (1954) konnten nachweisen, daß der Komplementsturz bei der Ratte sofort innerhalb der ersten Stunden einsetzt und sich später d.h. am 5. bis 7. Tage nicht wiederholt. Antikörper gegen das injizierte heterologe Serum konnten nicht gefunden werden. Der Krankheitsverlauf bei der Ratte entspricht im besonderen Maße dem nephrotischen Typ.

Heymann (1952) und Pfeiffer (1954) kamen zu der Schlußfolgerung, daß die Glomerulonephritis immer dann mit Verzögerung auftritt, wenn es sich um die Kombination Vogel (Antikörperbildner)/Säugetier (Antigentträger) handelt. Bei der Kombination Säugetier/Säugetier kann das antikörperhaltige Serum sofort mit Antigen und Komplement reagieren. Pressmann, Korngold und Heymann (1953) konnten beweisen, daß keine Unterschiede in der Lokalisation und in der Fixationsgeschwindigkeit der verschiedenen nephrotoxischen Antikörper bestehen.

Die Eliminationsgeschwindigkeit der Antikörper untersuchten 1961 Ditschuneit u.M. Sie kamen zu folgenden Resultaten: Sie injizierten Ratten zunächst normales Kaninchen-gamma-Globulin und kontrollierten den Konzentrationsabfall im Blut mit Hilfe der Immunelektrophorese. Dabei stellte sich heraus, daß das gamma-Globulin einen linearen Abfall zeigt, aber erst nach Tagen vollständig aus dem Kreislauf verschwunden ist. Anders dagegen verhielten sich nephrotoxische Seren. Nach deren Injektion fiel das gamma-Globulin schon innerhalb der ersten 30 Minuten stark ab, da die gamma-Globuline mit Antikörpereigenschaft sofort an das Antigen, die Niere, gebunden werden und damit aus dem Kreislauf verschwinden. Der noch im zirkulierenden Blut verbleibende Rest an gamma-Globulin ist mit dem immunologisch inaktiven gamma-Globulin aus Normalserum gleichzusetzen, da er nach den gleichen Gesetzmäßigkeiten wie diese aus dem Kreislauf eliminiert wird. Auf

Grund der beobachteten Eliminationsrate von 73 % gamma-Globulin innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion kann damit gerechnet werden, daß der größte Teil der Antikörperglobuline innerhalb kurzer Zeit in der Niere fixiert ist. Rother hatte 1953 in einigen Versuchen mit Hilfe von Präzipitationsreaktionen den Abfall des Spiegels injizierter Nierenantikörper aus der Zirkulation innerhalb weniger Minuten nachgewiesen. Pressman, Eisen und Fitzgerald (1950) hatten mit Hilfe radioaktiv markierter Globuline gezeigt, daß die Nephrotoxine schon nach 18 Minuten weitgehend aus dem Kreislauf eliminiert sind. Blau, Day und Pressman bestätigten diese Resultate 1957 erneut. Sie konnten zeigen, daß die Anti-Rattennieren-Antikörper aus 2 Komponenten bestehen, von denen sich die erste sofort und die zweite in der 30. - 160. Minute fixieren.

Zum biologischen Nachweis der nephrotoxischen Wirkung des Blutes nephritiskranker Tiere und Menschen gibt es 2 Verfahren: 1. die Untersuchung des zytotoxischen Effektes von Nephritikerblut auf die Nierengewebskultur in vitro, 2. die Beobachtung der nephritisauslösenden Wirkung von Nephritikerblut im Übertragungsversuch in vivo.

Pfeiffer u.M. (1954 - 62) vereinigten zwei Tiere parabiotisch und erreichten so einen dauernden Blutaustausch. Schon Bert (1860 - 66), der zum ersten Male eine Parabiose ausgeführt hatte, konnte beweisen, daß ein Blutaustausch zwischen beiden Parabionten durch ein neu ausgesproßtes Kapillarsystem erfolgt. Er hatte seine Tiere lediglich durch eine Hautbrücke verbunden.

Bunster und Meyer (1933) änderten diese Methode ab und vereinigten die vorher gespaltenen Bauchdeckenränder, so daß einerseits die Bauchhöhlen verschlossen waren, andererseits aber eine breite Muskelverbindung zwischen beiden Tieren bestand. Diese Methode benutzten auch Pfeiffer,

Schöffling, Sandritter, Schröder, Steigerwald und Wolf (1954). Sie vereinigten eine primär nephritiskranke Ratte mit einer primär gesunden. Sowohl bei der Parabiose mit nicht erbgleichen Ratten, als auch bei solchen aus einem langjährigen Inzuchtstamm gelang die Übertragung der Nephritis. Durch die Untersuchung von Ditschuneit u.M. (1961) wurde ausgeschlossen, daß das Angehen der Nephritis im gesunden Parabiosepartner auf dem Übertritt noch im Serum des Primärtieres enthaltener heterologer Globuline beruht.

Pfeiffer u.M. (1954 - 62) und Mosler (1961) bewiesen mit Hilfe der Fluoreszenzmethode, daß sich die Anti-Nierengamma-Globuline in dem primär nephritiskranken Tier abscheiden und nicht auf das primär gesunde Tier übertragen werden. Mosler kam zu folgenden Resultaten: Bei einer Tiergruppe war die Zeit zwischen Masugiseruminjektion und parabiotischer Vereinigung so kurz, daß es möglich gewesen wäre, daß noch heterologes Serum in dem primär gesunden Tier die Glomerulonephritis hervorgerufen hätte. Die histologische Untersuchung ergab eine Glomerulonephritis im angehängten Partner. Kaninchenglobuline konnten fluoreszenzootisch jedoch nicht nachgewiesen werden. In einer zweiten Gruppe, in der sie die fünffache Menge Kaninchen-Anti-Rattennierenserum injizierte, die Tiere aber auch nach der gleich kurzen Zeit mit gesunden in Parabiose vereinigte, konnte sie wiederum keine spezifische Fluoreszenz in den Glomerula der primär gesunden Partner finden. Die also möglicherweise noch im Kreislauf befindlichen heterologen gamma-Globuline hatten keine Iden-avidität. Die Antikörper-gamma-Globuline waren schon vorher von den Glomerula der primär kranken Tiere abgefangen worden.

Zu diesem Zeitpunkt gab es bereits keinen Zweifel mehr, daß es einen nephritisauslösenden Faktor geben muß, der für die Übertragung der Nierenentzündung verantwortlich ist.

Über seine Natur war jedoch noch nichts bekannt. Sowohl bei der Parabiostase als auch bei der von Müller-Ruchholtz u.M. (1961) entwickelten Methode der gekreuzten arterio-venösen Anastomose zwischen A. carotis des einen und V. jugularis des anderen Tieres wurden sowohl die Serumproteine als auch die zellulären Bestandteile des Blutes übertragen. Erst mit weiterer Modifikation der Versuchsanordnung ergaben sich die ersten Resultate über die Natur dieses Faktors. Von insgesamt 116 Ratten, die Plasma oder weiße Blutzellen, getrennt von nephritischen und gesunden Spendern desselben Inzuchtstammes erhalten hatten, trat nur bei den Tieren mehrfach Nephritis auf, denen weiße Blutzellen nephritiskranker Tiere infundiert worden waren. Dauertransfusionen mit Serum nephritischer Tiere konnten beim Empfänger keine Nephritis auslösen. Damit ergab sich der Hinweis, daß der Nephritisübertragende Faktor zellulär gebunden ist.

Schöffling u.M. sowie Müller-Ruchholtz u.M. (1962) versuchten durch Übertragung von Lymphozyten nephritischer Ratten in den Empfängertieren eine Nephritis zu erzeugen. Schöffling u.M. gelang es durch intraperitoneale und intravenöse Einzelinjektionen von Lymphozyten oder Milzsuspensionen nicht eine Nephritis zu übertragen, während dies Müller-Ruchholtz u.M. mit Hilfe einer Dauertransfusion oder mit zahlreichen Einzelinjektionen von Zellsuspensionen möglich war. Dabei wurde 4 Tage lang jedem Tier pro Tag die gesamten weißen Blutzellen eines nephritischen Tieres infundiert. Bei 5 von 31 Empfängertieren konnte so eine Nephritis erzeugt werden.

Der Frage nach dem nephritisauslösenden Faktor kommt insofern auch eine klinische Bedeutung zu, als man seit einigen Jahren Transplantationen gesunder menschlicher Nieren auf Kranke mit chronischer diffuser Glomerulonephritis im Finalstadium macht. Hier wird ein gesundes Organ in den Blut-

strom eines Nephritikers verpflanzt. Die transplantierten Nieren werden von Nephritikerblut durchströmt, auch war bei einigen Kranken eine nephritiskranke Niere im Körper verblieben.

Merrill u.M. nahmen bis 1962 16 Überpflanzungen von genetisch identischen Zwillingen vor. Bei zwei Patienten lag vor der Transplantation eine chronische Pyelonephritis, bei 14 eine akute, subakute oder chronische Glomerulonephritis vor. Bei 4 Patienten mit Glomerulonephritis wurde die Entwicklung der Grundkrankheit in dem primär gesunden Transplantat beobachtet.

Heute wird daher angenommen, daß allein die Entfernung beider Nieren vor der Transplantation - während dieser Zeit wird der Patient mit Hilfe der künstlichen Niere vor der Urämie bewahrt - das Gesundbleiben der übertragenen Niere gewährleistet.

Der erfolgreichen Übertragung der akuten und chronischen Glomerulonephritis der Ratte von Effeiffer u.M. (1954/59/60) steht nun ein Einwand von Sarre und Kother (1953 - 63) gegenüber, die es als unwahrscheinlich ansehen, daß eine Nephritis von einem kranken auf ein gesundes Tier übergeht, wenn es noch nicht einmal gelingt in ein und demselben Tier eine Glomerulonephritis bei primär einseitiger Lokalisation auf die gesunde Seite zu übertragen. Bekanntlich hatten Sarre und Wirtz (1939/42) die einseitige Nephritis durch Abklemmung einer Nierenarterie und damit Ausschaltung dieser Niere für einen begrenzten Zeitraum aus dem Kreislauf erzeugt. Sie benutzten dabei die Tierkombination Ente (Antikörperbildner)/Kaninchen (Antigentträger).

Wir stellten uns deshalb die Aufgabe, eine einseitige Nephritis bei der Tierkombination Kaninchen (Antikörperbildner)/Ratte (Antigentträger) zu erzeugen. Dies sollte ein-

mal durch vorübergehende Ausschaltung einer Niere aus dem Blutkreislauf während und nach Masugiseruminjektion geschehen, zum anderen durch Funktionsbehinderung einer Niere durch Anlegen einer Hydronephrose.

Angeregt wurden wir dabei auch von einer Klinischen Beobachtung Fahrs (1943), der eine akute, zum Tode führende Glomerulonephritis nur in einer Niere manifestiert fand, während die andere stark hydronephrotisch verändert war und von der hämatogenen Erkrankung nicht ergriffen war. Ebenso wie Sarre und Wirtz glaubte Fahr, daß sich in der hydronephrotischen Niere die Glomerulonephritis nicht ausbilden konnte, weil die Ausscheidungsfunktion dieser Niere ausgeschaltet war.

Reubi (1946) hatte an der Tierkombination Ente/Kaninchen und Krakower und Greenspoon (1958) an der Tierkombination Kaninchen/Hund eine einseitige Masuginephritis durch Erzeugung einer Hydronephrose der Gegenseite hervorgerufen.

Wir machten es uns zur Aufgabe bei der Tierkombination Kaninchen/Ratte sowohl eine einseitige Nephritis durch Gefäßabklemmung als auch durch Ureterunterbindung zu erzeugen und den Ablauf von Antigen-Antikörperreaktion als auch Krankheit klinisch, histologisch und fluoreszenzoptisch zu untersuchen.

II. Methodik:

A: Gewinnung des Masugiserums

Das nephrotoxische Serum wurde nach dem von Masugi (1933/34) und Smadel (1936/37) entwickelten Verfahren hergestellt. 5 ca. 2,5 kg schweren Kaninchen wurden 2 mal wöchentlich 5ml eines 20%igen Rattennierenhomogenates in Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert. Insgesamt erhielten die Tiere 32 Injektionen und wurden 10 Tage nach der letzten Injektion durch Herzpunktion entblutet.

Das gewonnene Blut blieb 24 Stunden im Kühlschrank stehen. Das Serum, das sich in dieser Zeit abgeschieden hatte, wurde durch zentrifugieren von eventuell noch haftenden anderen Blutbestandteilen gereinigt und in der Tiefkühltruhe bei -20°C in kleineren Portionen aufbewahrt. Der Gehalt an Kaninchen-anti-Rattennierengamma-Globulin wurde sowohl an unbehandelten als auch an heminephrektomierten Ratten ausgetestet.

B: Nierenabklemmung zur Erzeugung einer einseitigen Nephritis

100 g schwere Ratten werden mit Äther narkotisiert. In Narkose werden die Haare in einer etwa fünfmarkstück großen Fläche paravertebral von den unteren Rippen bis zum Kreuzbein entfernt. Um die Ratten in einer gleichmäßig tiefen Narkose zu halten, werden jetzt noch 5 ml/100 g Nembutal injiziert. Nach Palpation der Niere wird ein 2 cm langer Hautschnitt angelegt, danach geht man am Rande des Errector trunci auf das Nierenlager zu, schneidet in das die Niere umgebende Fett und kann dann die Niere herausluxieren.

Arteria und Vena renalis werden freipräpariert und mit einer weichen Klemme, deren Branchen noch mit einem Plastikkatheter überzogen sind, abgeklemmt. Die Niere ist so für eine bestimmte Zeit aus dem Kreislauf ausgeschlossen. Der Ureter bleibt frei.

Sofort nach der Abklemmung wird das Masugiserum in die Schwanzvene injiziert.

Nach der für die einzelnen Versuchsgruppen unterschiedlichen Zeit wird die Klemme geöffnet und abgewartet, bis die Niere wieder normal durchblutet ist. Die Niere wird dann in ihr Lager versenkt, die Muskellücke durch Catgut verschlossen und die Haut geklammert.

Nach einer unterschiedlich langen Versuchsdauer werden die Ratten mit Nembutal narkotisiert. Durch einen Medianschnitt wird die Bauchhöhle eröffnet und vor dem Entbluten von jeder Niere für die histologischen Untersuchungen ein Stück abgeschnitten, in 4%iger Formalinlösung fixiert und mit Hämatoxylin-Eosin, nach Hotchkiss, L. van Gieson und Azan gefärbt.

Die Tiere, bei denen keine fluoreszenzoptische Untersuchung durchgeführt wird, werden mit Äther getötet und die Nieren in 4%iger Formalinlösung fixiert und in gleicher Weise wie oben beschrieben, gefärbt.

C: Ureterunterbindung zur Erzeugung einer einseitigen Nephritis

Die Ratten werden in gleicher Weise auf die Operation vorbereitet, wie schon bei den Abklemmversuchen beschrieben. Um eine einseitige Hydronephrose zu erzeugen, wird die Bauchhöhle links seitlich durch einen Längsschnitt eröffnet und der Ureter in Höhe des unteren Nierenpols mit einem Seidenfaden abgebunden. Die Muskellücke wird mit Catgut genäht, die Haut geklammert. Nach einer bestimmten für die einzelnen Tiergruppen unterschiedlichen Dauer der Hydronephrose wird den Ratten Kaninchen-Anti-Rattenneirensrum in die Schwanzvene injiziert. Nach einer bestimmten Überlebenszeit werden die Tiere mit Äther getötet und die Nieren in einer 4%igen Formalinlösung fixiert. Die davon hergestellten Paraffinschnitte werden mit Hämatoxylin-Eosin, nach Hotchkiss, E. van Gieson und Azan gefärbt.

D: Entbluten der nephritiskranken Tiere

Für die fluoreszenzoptische Darstellung der Glomerulonephritis sind ausgeblutete Organe erforderlich, für die gleichzeitig aus-

geführten histologischen Untersuchungen bluthaltige Organe.

Den narkotisierten Ratten wird die Bauchhöhle eröffnet, die Aorta abdominalis freigelegt, ein Plastikkatheter eingeschoben und gut fixiert. Danach wird die Aorta oberhalb des Abganges der Aa. renales abgeklemmt, die Vena cava caudalis durchtrennt und die Nieren gleichzeitig mit physiologischer Kochsalzlösung durchspült bis sämtliches Blut herausgewaschen ist. Die blutleeren Nieren werden in einem Gemisch aus CO_2 -Schnee und Aceton völlig gefroren und zur weiteren Verwendung bei -20°C in der Tiefkühltruhe aufbewahrt.

E: Herstellung der Gefrierschnitte

Zur Herstellung der Schnitte benutzten wir ein Leitz-Grundschlitten-Mikrotom Typ 1300 a mit Gefriereinrichtung und Messerkühler. Allerdings kühlten wir das Messer mit Trockeneis, das wir in einem auf dem Messer selbst befestigten Pappkasten aufgeschichtet hatten. Diese Methode erwies sich als ökonomischer und zuverlässiger.

Eine halbe Rattenniere wird in 7,5%ige Tiefkühlgelatine eingebettet, im Kühlschrank auf $+4^\circ \text{C}$ gebracht und dann auf dem Schlitten eingefroren. Die Schnitte, 5 - 8 μ dick, sind nur verwendbar, wenn das Messer und der Gewebeblock eine annähernd gleiche Temperatur von ca. -8°C haben. Sie schrumpfen sonst in der Zimmertemperatur zusammen, noch ehe sie auf dem Objektträger aufgefangen werden können. Danach werden die Schnitte für 24 Stunden in einer geschlossenen Petrischale auf feuchter Filterpapier im Kühlschrank aufbewahrt.

F: Färbung der Schnitte zum Nachweis heterologer Antikörper

Die Schnitte dürfen nicht länger als 24 Stunden ungefärbt bleiben, da sich sonst Autofluoreszenz störend bemerkbar macht. Zur Darstellung der heterologen Fluoreszenz werden die Präparate mit fluoreszeinmarkiertem Schaf-Anti-Kaninchenserum überschichtet und 30 Minuten im Wärmeschrank bei 37°C in einer feuchten Kammer

inkubiert. Danach werden sie zweimal je 2 Minuten und einmal 5 Minuten in Mayerpuffer (pH 7,4) - bestehend aus NaCl, NaHCO_3 , Veronalnatrium, Veronalmagnesiumchlorid und Calciumchlorid - gewaschen, um den überschüssigen Farbstoff zu entfernen. Nach dem Waschen werden die Objektträger vorsichtig getrocknet, die Gewebeschnitte mit einem Tropfen eines Gemisches aus 9 Teilen Glycerin und 1 Teil Mayerpuffer überschichtet und mit einem Deckglas abgedichtet.

Bis zur mikroskopischen Auswertung werden die Schnitte im Kühlschrank aufbewahrt.

G: Fluoreszenzmikroskopie und Photographie

Zur Auswertung der Präparate verwenden wir ein Zeiss Fluoreszenzmikroskop mit Dunkelfeldkondensor. Als Lichtquelle dient eine Quecksilberhöchstdrucklampe. Folgende Filterkombinationen werden verwendet: Erregerfilter UG 5 zwischen Quecksilberlampe und Präparat mit einer Transmission kürzerer Wellenlängen unterhalb $4200 \text{ \AA}$, Sperrfilter BG 23 und GG 4 im Zwischentubus zwischen Präparat und Okular mit einer Durchlässigkeit für Wellenlängen zwischen $3700 \text{ \AA}$ und $6600 \text{ \AA}$.

Photographische Aufnahmen wurden mit einer Leica auf Adox KB 14 gemacht. Es wurde 60 Sekunden belichtet, bei Verwendung des Dunkelfeldkondensors 240 Sekunden.

III. Versuchsanordnung

Vorbemerkung: Austestung des Masugiserums

Die nephrotoxische Wirksamkeit unseres Serums bestimmten wir auf zwei Weisen:

1. Wir injizierten je 3 unbehandelten Ratten 0,5/ 0,25/ 0,1/ 0,05 und 0,025ml/100 g nephrotoxisches Serum in die Schwanzvene. Eine sichere doppelseitige Nephritis des Stärkegrades 3 wurde bei 0,5 ml/100 g erreicht.
2. Je 3 heminephrektomierten Ratten wurden 0,75/ 0,5/ 0,25 und 0,1 ml/100 g nephrotoxisches Serum injiziert. Hier entwickelte sich eine Nierenentzündung des Stärkegrades 3 auch noch nach einer Injektion von 0,25 und 0,1 ml/100 g. Zur Kontrolle wurden 2 Tiere nephrektomiert, die Injektion unterblieb. Die Tiere wiesen nephrotische Veränderungen auf. Alle Ratten wurden nach 14 tägiger Versuchsdauer mit Äther getötet.

A: Abklemmversuche

Die Untersuchungen wurden an 57 weißen Sprague-Dawley Ratten durchgeführt. Die Tiere erhielten Latz-Standard-Rattenfutter und beliebige Mengen Wasser.

Versuch I umfaßt 23 Ratten, denen 0,5 ml/100 g Masugiserum in die Schwanzvene injiziert wurde. Die Abklemmung der linken Nierenarterie und Nierenvene wurde variiert, die Überlebenszeit betrug ein bis 20 Tage. Die Kreislaufunterbrechung dauerte bei 5 Tieren 15 Minuten (Gruppe A), bei 5 Tieren 18 Minuten (Gruppe B), bei 7 Tieren 20 Minuten (Gruppe C), bei 6 Tieren 22 Minuten (Gruppe D).

In Versuch II wurden 19 Ratten für 30 Minuten der linke Nierengefäßstiel abgeklemmt. Die injizierte Dosis Masugiserum wurde variiert. Die Überlebenszeit betrug 14 - 19 Tage. 4 Tiere (Gruppe E) erhielten 0,5 ml/100 g Kaninchen-Anti-Rattennierenserum in die Schwanzvene, 3 Tiere 0,25 ml/100 g (Gruppe F),

3 Tiere 0,1 ml/100 g (Gruppe G), 5 Tiere 0,05 ml/100 g (Gruppe H),
4 Tiere 0,025 ml/100 g (Gruppe I).

Als Kontrolle für Versuch I und II dienten 15 Ratten: 5 Tieren (Gruppe K) wurde für 20 Minuten die linke Nierenarterie abgeklemmt, die Injektion unterblieb.

10 Tieren (Gruppe L) wurde 0,5 ml/100 g Kaninchen-Anti-Rattennierenserum injiziert, die Abklemmung wurde unterlassen.

Die Ratten wurden 14 Tage nach der Injektion bzw. nach der Abklemmung mit Äther getötet.

B: Hydronephroseversuche

Die Untersuchungen wurden mit Albinoratten des Stammes Sprague-Dawley durchgeführt um festzustellen, welchen Einfluß eine einseitige Hydronephrose auf die Manifestation einer Masuginephritis hat.

Den 42 Tieren des Versuches III wurden 10 (Gruppe M), 8 (Gruppe N), 6 (Gruppe O), 4 (Gruppe P), 2 (Gruppe Q) Tage bzw. 24 (Gruppe R), 18 (Gruppe S) und 6 (Gruppe T) Stunden vor Injektion nephrotoxischen Serums der linke Ureter unterbunden. Die Tiere wurden 2 - 21 Tage nach der Injektion getötet.

Als Kontrolle dienten 16 Ratten: 8 Tieren (Gruppe U) wurde ohne vorherige Ureterunterbindung 0,5 ml/100 g nephrotoxisches Serum injiziert. Sie wurden 4, 7, 10 und 21 Tage nach der Injektion mit Äther getötet.

8 Tieren (Gruppe V) wurde eine Hydronephrose angelegt, die Injektion nephrotoxischen Serums unterblieb. Die Versuchsdauer betrug 22, 10, 4 und ein Tage.

IV. Ergebnisse

Vorbemerkung: Einteilung des Stärkegrades der pathologisch-anatomischen Veränderungen

Zur Einordnung der histologischen Nierenveränderungen wurden 4 Stärkegrade festgelegt:

Stärke 0: keine Veränderungen an den Glomerula und Tubuli

Stärke 1: geringe, vorwiegend herdförmige Schwellung der Glomerulumschlingen, keine Zellvermehrung und Schlingenverklebung, Basalmembranen unverändert

Stärke 2: intracapilläre Glomerulonephritis mit Verquellung der Basalmembranen, geringer Vergrößerung und deutlicher Vermehrung der Endothelzellen, hyalintropfige Einschlüsse in den Hauptstückepithelien

Stärke 3: ausgeprägte intracapilläre Glomerulonephritis mit starker Schwellung und deutlicher Vermehrung der glomerulären Deck- und Endothelzellen, Verwachsungen der Schlingen, hyalintropfige Eiweißspeicherung in den Tubulusepithelien

Die Stärke der Fluoreszenz in den einzelnen Präparaten zeigt keine wesentlichen Unterschiede, wir begnügten uns deshalb mit der Einteilung in zwei Grade:

Ø: keine spezifische Fluoreszenz in den Glomerula

+: deutliche spezifische Fluoreszenz in den Glomerula

Das Ausmaß der Hydronephrose wurde makroskopisch und mikroskopisch beurteilt und folgendermaßen eingeteilt:

I: leicht

II: stark

III: sehr stark

Tabelle 1:

Zusammenfassende Darstellung der histologischen Resultate bei 23 Ratten (Versuch I) nach Abklemmung der linken A. renalis für 15 bis 22 Minuten und gleichzeitiger Injektion von 0,5 ml/100 g nephrotoxischen Serums

Versuchs- gruppe	Tier Nr.	Abklemm- dauer (Min.)	Überlebens- zeit (Tage)	Histologische Befunde links	rechts
A	1	15	18	3	3
	2	15	16	3	3
	3	15	8	2	2
	4	15	6	3	3
	5	15	4	3	3
B	6	18	18	Infarkt	3
	7	18	18	Infarkt	2
	8	18	8	Nekrose	3
	9	18	6	3	3
	10	18	6	2	3
C	11	20	18	3	3
	12	20	12	0	2
	13	20	9	3	3
	14	20	8	2	2
	15	20	6	3	3
	16	20	6	3	3
	17	20	4	3	3
D	18	22	20	3	3
	19	22	18	3	3
	20	22	4	3	3
	21	22	3	0	2
	22	22	3	3	3
	23	22	1	3	3

1. Versuche mit konstanten Dosen und unterschiedlichen Abklemmzeiten unter 30 Minuten

In Versuch I (Tabelle 1 und 3) wurde 23 Ratten 0,5 ml/100 g nephrotoxisches Serum injiziert, wobei die Abklemmdauer der linken A. und V. renalis zwischen 15 und 22 Minuten betrug. Bei 17 Tieren ergaben die histologischen Untersuchungen in beiden Nieren gleich starke Veränderungen. 3 Tiere mußten aus der Beurteilung ausgeschlossen werden, da die abgeklemmte Niere durch die Gefäßunterbrechung nekrotisch geworden war. Die zunehmende Abklemmzeit von Gruppe A bis zur Gruppe D hatte keinen sicheren Einfluß auf die Ausbildung von Seitenunterschieden. Nur in Gruppe C (Abklemmzeit 20 Minuten) und in Gruppe D (Abklemmzeit 22 Minuten) war bei je einem Tier eine einseitige Nephritis gelungen (siehe Abb. 1 a und 1 b). Ein Tier der Gruppe B wies Seitenunterschiede auf.

Es gelang uns also mit einer Abklemmdauer von 15 bis 22 Minuten und 0,5 ml/100 g nicht überzeugend, eine einseitige Nephritis zu erzeugen, bei 20 auswertbaren Tieren war 17 mal die Nierenentzündung seitengleich.

2. Versuche mit konstanter Abklemmzeit von 30 Minuten und unterschiedlichen Dosen

In Versuch II (Tabelle 2 und 3) verlängerten wir bei 19 Ratten die Abklemmzeit der linken A. und V. renalis auf 30 Minuten und reduzierten gleichzeitig die Injektionsdosis. Jetzt ergab die histologische Untersuchung bei 10 von 19 Tieren Seitenunterschiede. 3 Tiere der Gruppe E und ein Tier der Gruppe F hatten links eine schwächere Nephritis als rechts. 6 Tiere hatten eine vollständig einseitige Nephritis. Diese Tiere stammten sowohl aus Gruppe E (1 Tier) mit hoher Dosis als auch aus Gruppe G (1 Tier), Gruppe H (2 Tiere) und Gruppe I (2 Tiere) mit niedrigeren Dosen.

Bei 9 Tieren waren histologisch keinerlei Veränderungen nachzuweisen. Sie stammten aus Gruppe F (2 Tiere), Gruppe G (2 Tiere), Gruppe H (3 Tiere) und Gruppe I (2 Tiere).

Tabelle 2:

Zusammenstellung der histologischen und fluoreszenz-optischen Resultate bei 19 Ratten (Versuch II) nach Abklemmung der linken A. renalis für 30 Minuten und gleichzeitiger Injektion nephrotoxischen Serums

Versuchs- gruppe	Tier Nr.	nephrotoxi- sches Serum (ml/100 g)	Überle- benszeit (Tage)	histolo- gischer Befund		fluoreszenz- optischer Befund	
				links	rechts	links	rechts
E	24	0,5	18	2	3	+	+
	25	0,5	14	2	3	+	+
	26	0,5	14	2	3	+	+
	27	0,5	14	0	2	+	+
F	28	0,25	15	2	3	+	+
	29	0,25	15	0	0	Ø	Ø
	30	0,25	15	0	0	Ø	Ø
G	31	0,1	19	0	2	+	+
	32	0,1	19	0	0	Ø	+
	33	0,1	15	0	0	+	+
H	34	0,05	14	0	2	+	+
	35	0,05	14	0	0	Ø	Ø
	36	0,05	14	0	0	Ø	Ø
	37	0,05	14	0	0	Ø	Ø
	38	0,05	14	0	2	+	+
I	39	0,025	16	0	2	+	+
	40	0,025	16	0	0	Ø	Ø
	41	0,025	14	0	0	Ø	Ø
	42	0,025	14	0	2	+	+

In diesem Versuch wiesen wir gleichzeitig fluoreszenzoptisch mit Schaf-Anti-Kaninchen-gamma-Globulin heterologe Antikörper nach. Im Gegensatz zu den histologischen Befunden, bei denen wir ja bei allen überhaupt erkrankten Tieren auch Seitenunterschiede fanden, zeigten sich jedoch nur bei einem von 19 Tieren Seitendifferenzen, die abgeklemmte Niere wies keine Fluoreszenz auf, während in der freien Niere deutliche Fluoreszenz zu erkennen war. Dieses Tier stammte aus Gruppe G.

11 der 19 Tiere zeigten in beiden Nieren eine gleich starke Fluoreszenz, während histologisch nur bei 4 Tieren eine doppel-seitige Nephritis festzustellen war. Die Ratten verteilten sich auf Gruppe E (4 Tiere), Gruppe F (1 Tier), Gruppe G (2 Tiere) und Gruppe I (2 Tiere) (siehe Abb. 2 a und 2 b).

Bei 7 Tieren war in beiden Nieren keine Fluoreszenz zu sehen, während bei 9 Tieren keine histologischen Veränderungen nachweisbar waren.

Tabelle 3:

Summentabelle der Ergebnisse aus Versuch I und Versuch II

Versuchs- gruppe	Tier- zahl	Abklemm- dauer (Min.)	nephrotoxi- sches Serum (ml/100 g)	histologische Befunde		fluoreszenz- optische Befun- de	
				beid- seitig	ein- seitig	beid- seitig	ein- seitig
A, B	10	15 - 18	0,5	10	0	wurde nicht	
C, D	13	20 - 22	0,5	11	2	untersucht	
E, F	7	30	0,25 - 0,5	4	1	5	0
G, H, I	12	30	0,025- 0,1	0	5	6	1

Den Ratten der Kontrollgruppe K wurde lediglich für 20 Minuten die linke A. und V. renalis abgeklemmt. Es wurden keine histologischen Veränderungen gefunden.

Den Tieren der Kontrollgruppe L wurden je 0,5 ml/100 g Kaninchen-Anti-Rattennierenserum intravenös injiziert, die Abklemmung unterblieb. Die heterologe Fluoreszenz war in allen Fällen positiv. Die histologische Untersuchung ergab bei sämt-

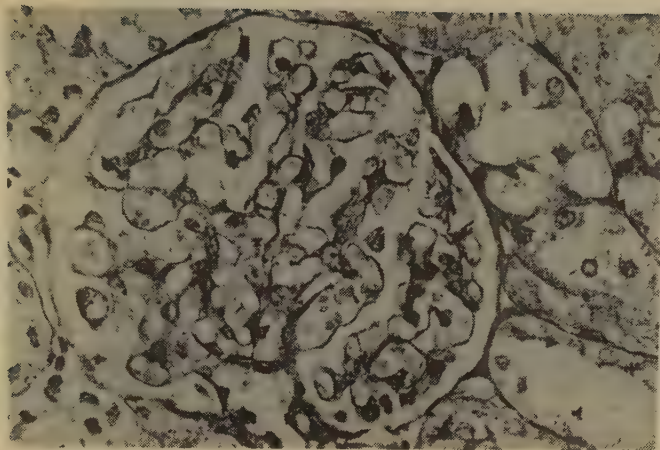


Abb. 1a. Glomerulum aus der abgeklebten Niere des Tieres Nr.12 der Gruppe C mit zarten Kapillarschlingen, dünner Basalmembran, offenen Schlingenlumina und fehlender Kernvermehrung. HE-Färbung. Vergrößerung 365 x.

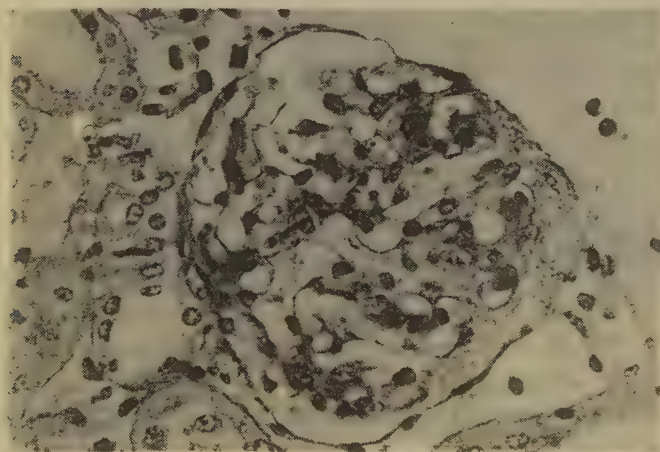


Abb. 1b. Glomerulum aus der "freien" Niere des gleichen Tieres mit Vergrößerung des Schlingenbündels, Verquellung der Basalmembran, Einengung der Schlingenlumina, sowie leichter Kernvermehrung. HE - Färbung. Vergrößerung 365 x.

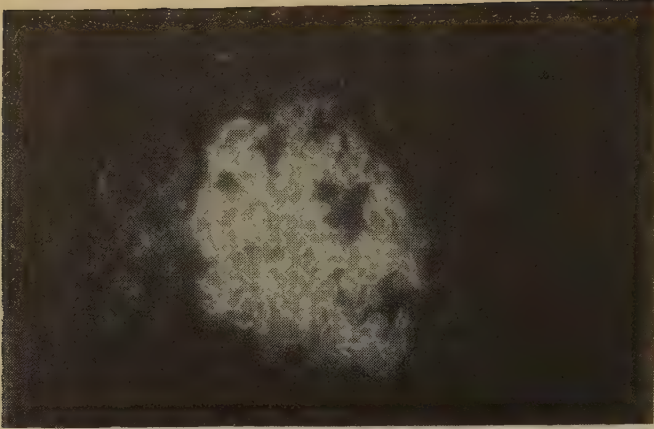


Abb. 2a. Fluoreszenzmikroskopische Darstellung der Kaninchen-Globuline mit Hilfe markierten Schaf-Anti-Kaninchen-gamma-Globulins. Tier Nr. 33 zeigt spezifische Fluoreszenz in den Glomerulumschlingen der abgeklemmten Niere. Vergrößerung 365 x.

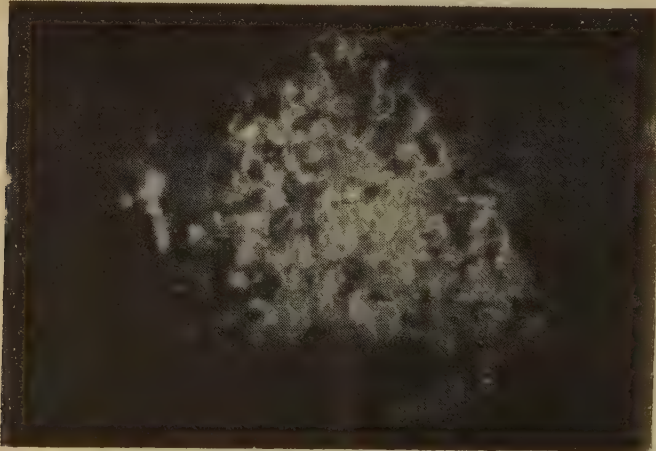


Abb. 2b. Fluoreszenzmikroskopische Darstellung der Kaninchen-Globuline mit Hilfe markierten Schaf-Anti-Kaninchen-gamma-Globulins in der "freien" Niere des gleichen Tieres. Auch hier spezifische Fluoreszenz in den Glomerulumschlingen. Histologisch zeigen beide Nieren dieses Tieres keine Veränderungen. Vergrößerung 365 x.

lichen Tieren eine Nephritis Stärke 3.

Tabelle 4:

Zusammenfassende Darstellung der Kontrollgruppen
zu Versuch I und II

Versuchs- gruppe	Tier Nr.	nephrotoxi- sches Serum (ml/100 g)	Abklemm- dauer (Min.)	histologi- scher Befund		fluoreszenz- optischer Befund	
				links	rechts	links	rechts
K	43		20	0	0		
	44	ohne	20	0	0	wurde nicht untersucht	
	45	Injektion	20	0	0		
	46		20	0	0		
	47		20	0	0		
L	48	0,5		3	3	+	+
	49	0,5	ohne	3	3	+	+
	50	0,5	Abklem-	3	3	+	+
	51	0,5	mung	3	3	+	+
	52	0,5		3	3	+	+
	53	0,5		3	3	+	+
	54	0,5		3	3	+	+
	55	0,5		3	3	+	+
	56	0,5		3	3	+	+
	57	0,5		3	3	+	+

Anmerkung: Die Tiere wurden 14 Tage nach der Abklemmung der
linken A. renalis beziehungsweise nach Injektion
nephrotoxischen Serums getötet.

B: Hydronephroseversuche

Durch Anlegen einer einseitigen Hydronephrose 6 Stunden
bis 10 Tage vor der nachfolgenden Injektion von 0,5 ml/100 g
nephrotoxischen Serums sollte eine einseitige Nephritis der
Gegenseite erzeugt werden (Versuch III, Tabelle 5). Weder

Zeitdauer sowie Stärke der Hydronephrose noch Versuchsdauer hatten einen sicheren Einfluß auf die Manifestation und Ausprägung einer Nierenentzündung. Die Hydronephrose war bei 30 von 42 Tieren sehr stark, bei 9 Tieren stark und bei 3 Tieren leicht ausgeprägt.

4 Tiere mußten aus der weiteren Beurteilung ausgeschieden werden, da bei ihnen Niereninfarkte aufgetreten waren. 38 Ratten wiesen eine doppelseitige Nierenentzündung auf, die 30 mal seitengleich war.

Die histologischen Befunde waren bei 7 Tieren in der hydro-nephrotisch veränderten Niere schwächer als auf der Gegenseite, bei einem Tier war es umgekehrt.

Tabelle 5:

Zusammenfassende Darstellung der Nierenveränderungen bei 42 Ratten (Versuch III) nach Anlegen einer links-seitigen Hydronephrose und nachfolgender Injektion nephrotoxischen Serums

Versuchs- gruppe	Tier Nr.	Bestehen der Hydronephrose (Tage bzw. Stunden)	Überlebenszeit nach Injektion nephrotoxischen Serums (Tage)	histologische Befunde Ausmaß der Stärke der Hydroneph- Nephritis		
				rose links	links	rechts
M	58	10 Tage	7	III	3	3
	59	10 "	7	III	3	3
	60	10 "	7	III	2	3
	61	10 "	7	III	3	3
	62	10 "	7	III	3	3
	63	10 "	7	III	3	3
	64	10 "	7	III	3	3
	65	10 "	7	III	2	3
N	66	8 Tage	7	III	2	2
	67	8 "	7	III	2	2
	68	8 "	7	III	2	2
O	69	6 Tage	7	III	2	3
	70	6 "	5	III	2	2
	71	6 "	5	III	2	2

Tabelle 5: (Fortsetzung)

Versuchs- gruppe	Tier Nr.	Bestehen der Hydronephrose (Tage bzw. Stunden)	Überlebenszeit nach Injektion nephrotoxischen Serums (Tage)	histologische Befunde Ausmaß der Stärke der Hydroneph- Nephritis		
				links	links	rechts
P	72	4 Tage	21	III	3	3
	73	4 "	21	III	2	Infarkt
	74	4 "	13	III	3	3
	75	4 "	10	III	2	2
Q	76	2 Tage	21	II	3	3
	77	2 "	21	III	2	2
	78	2 "	7	I	3	3
	79	2 "	7	III	1	1
R	80	24 Stunden	15	III	3	2
	81	24 "	15	III	2	3
	82	24 "	15	III	3	3
	83	24 "	15	III	2	fehlt
	84	24 "	15	III	3	3
	85	24 "	14	III	Infarkt	2
	86	24 "	8	II	Infarkt	1
	87	24 "	7	II	1	1
	88	24 "	3	I	3	3
	89	24 "	3	II	2	3
S	90	18 Stunden	4	III	1	1
	91	18 "	4	II	3	3
	92	18 "	4	II	3	3
	93	18 "	4	II	2	2
	94	18 "	4	II	2	3
	95	18 "	4	II	2	2
	96	18 "	2	I	2	2
T	97	6 Stunden	19	III	2	3
	98	6 "	11	III	3	3
	99	6 "	10	III	3	3

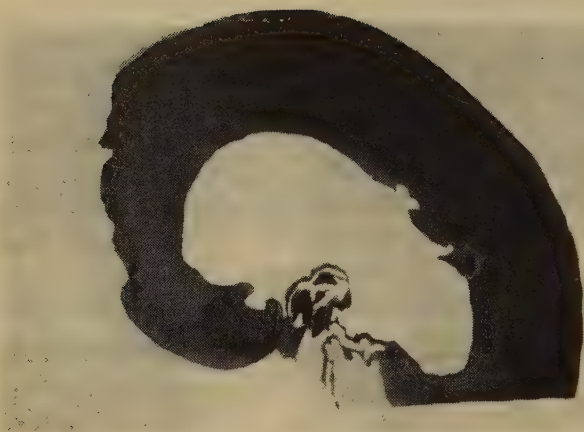


Abb. 3. Hydronephroseniere 17 Tage nach Ureterunterbindung
und 10 Tage nach Injektion nephrotoxischen Serums.
Tier Nr. 58 aus Versuch III,
Stärke der Hydronephrose: sehr stark
Stärke der Nephritis: 3

Die 8 Ratten der Kontrollgruppe U erhielten 0,5 ml/100 g nephrotoxisches Serum, die Ureterunterbindung unterblieb. 7 Tiere wiesen eine doppelseitige Nephritis Stärke 3 auf, ein Tier Stärke 2.

Den 8 Tieren der Kontrollgruppe V wurde der linke Ureter abgebunden, die Injektion nephrotoxischen Serums unterblieb. Sämtliche Tiere entwickelten eine starke bis sehr starke Hydronephrose. Ein Tier wies in der hydronephrotisch veränderten Niere Veränderungen der Stärke 1 auf. In Tabelle 6 sind die Ergebnisse zusammengestellt.

Tabelle 6:

Zusammenfassende Darstellung der Kontrollgruppen
zu Versuch III

Versuchs- gruppe	Tier Nr.	Bestehen der Hydronephrose (Tage)	Überlebenszeit nach Injektion nephrotoxischen Serums (Tage)	histologische Befunde		
				Ausmaß der Hydroneph- rose	Stärke der Nephritis	
				links	links	rechts
U	100		21		3	3
	101		21		3	3
	102	ohne	10		3	3
	103	Unter-	7		3	3
	104	bindung	7		3	3
	105		7		2	2
	106		4		3	3
	107		4		3	3
V	108	22		III	1	0
	109	22		III	0	0
	110	10	ohne	III	0	0
	111	10	Injektion	III	0	0
	112	4		III	0	0
	113	4		II	0	0
	114	1		II	0	0
	115	1		III	0	0

V. Diskussion

Der immunbiologische Entstehungsmechanismus der Masuglonephritis der Ratte mit dem Spendetier Kaninchen sowie der des Kaninchens mit dem Spendetier Ente weist deutliche Unterschiede auf. Die Masuglonephritis der Ratte läßt sich zunächst einmal schon Stunden nach der Antikörperinjektion nachweisen. Weder Lost und Röntgenstrahlen, noch Cortison und ACTH verhindern bei dieser Tierart die Manifestation der Nierenentzündung.

Wir gingen in der vorliegenden Untersuchung von der Frage aus, ob sich noch weitere Anhaltspunkte für einen unterschiedlichen Pathogenesemechanismus der Glomerulonephritis bei Ratten und Kaninchen finden lassen. Gleichzeitig wollten wir das von Sarre und Wirtz (1942) für die Kaninchennephritis beschriebene Phänomen der "einseitigen Niereherkrankung" bei Ratten untersuchen und den pathogenetischen Mechanismus dieser Sonderform aufklären. Hierzu versuchten wir festzustellen, in welcher Weise sich die Funktionsbehinderung der Niere durch Anlegen einer Hydronephrose auf die Entwicklung einer Masuglonephritis bei der Ratte auswirkt.

Für die Kombination Ente/Kaninchen ist uns der Einfluß einer experimentellen Hydronephrose auf die Manifestation der Nierenentzündung bekannt. Reubi (1946) konnte zeigen, daß die aus der Funktion ausgeschaltete Kaninchenniere nach der Nephrotoxininjektion nicht erkrankte, während sich in der Niere der Gegenseite eine schwere Glomerulonephritis ausbildete. Allerdings umfaßte seine Arbeit nur zwei Tiere. Krakower und Greenspon (1954) bestätigten für die Kombination Hund mit dem Spendetier Kaninchen dieses Ergebnis.

Aus der Humanpathologie kennen wir zu diesem Fragekomplex nur einen Fall, der 1943 von Fahr beschrieben wurde. Der Sektionsbefund ergab in der einen Niere eine hydronephrotische Atrophie mit verkleinerten ziemlich nahe aneinandergerückten Glomerula bei fehlender Entzündung, in der Niere der Gegenseite, die nicht hydronephrotisch verändert war, fand sich das Bild einer subakuten Glomerulonephritis, die zum Tode

geführt hatte.

Unsere eigenen Versuche dieser Serie umfassen 42 Ratten, denen der linke Ureter 6 Stunden bis 10 Tage vor der Kaninchen-Anti-Rattennieren-Seruminjektion unterbunden worden war. 3⁵ Tiere wiesen eine sehr starke, 9 Tiere eine starke und 3 Tiere eine leichte Hydronephrose auf. Die Überlebenszeit nach Nephrotoxininjektion betrug 2 bis 21 Tage. Es gelang uns in keinem Fall mit dieser Methode eine einseitige Nephritis zu erzeugen, weder das Ausmaß noch die Dauer der Hydronephrose konnten eine Manifestation der Glomerulonephritis in der hydronephrotisch veränderten Niere verhindern.

Bei Beginn unserer Versuche machten wir uns die Ansicht Fahrs zu eigen, daß es in der hydronephrotisch veränderten Niere zu einer Funktionshemmung und damit zu einer mangelhaften Ausscheidung von Nephrotoxin kommen würde, so daß ein Niederschlag an der Basalmembran nicht möglich ist.

Heute müssen wir unsere Ergebnisse jedoch anders interpretieren: Die Nierenantikörper erreichen trotz bestehender Hydronephrose die Glomerula hämatogen und reagieren dort mit ihrem Antigen, der Basalmembran. Entwickelt sich in der hydronephrotisch veränderten Niere, wie in den Beobachtungen Fahrs und Reubis, keine Glomerulonephritis, so ist das wahrscheinlich auf eine völlige Unterbrechung des Blutstromes zurückzuführen. Die Ausscheidungsbehinderung hat zumindest bei der Ratte keinen Einfluß auf die Manifestation der Masuginephritis.

Diese Versuchsanordnung war damit für unsere Fragestellung nicht geeignet und wurde wieder verlassen.

Sarre und Wirtz hatten 1939 beim Kaninchen durch Unterbrechung des arteriellen Blutstromes einer Niere für eine begrenzte Zeit bei gleichzeitiger Injektion von Enten-Anti-Kaninchennierenserum die Manifestation der Glomerulonephritis auf die Niere der Gegenseite beschränken können. Für unsere weiteren Untersuchungen übernahmen wir dies Methode für die Tierkombination Kaninchen/Ratte.

In Versuch I klemmten wir bei 23 Ratten für 15 bis 22 Minuten die linke A. und V. renalis ab und injizierten gleichzeitig 0,5 ml/100 g Kaninchen-Anti-Rattennierenserum. 21 Tiere zeigten eine doppelseitige Nephritis, von denen ein Tier Seitenunterschiede aufwies, wobei die Glomerulonephritis in der abgeklemmten Niere um einen Stärkegrad leichter war als in der freien Niere.

Jedoch nur 2 Tiere hatten eine einseitige Nephritis mit der Stärke 2 in der freien Niere bei Fehlen jeglicher Veränderungen im abgeklemmten Organ entwickelt. Der Versuch hatte also gezeigt, daß es auch bei Ratten prinzipiell möglich ist, eine einseitige Nephritis zu erzeugen.

Wir modifizierten nun bei 19 Ratten (Versuch II) die Versuchsanordnung, indem wir die Abklemmzeit auf 30 Minuten erhöhten und die Menge des injizierten Kaninchen-Anti-Rattennierensersums stufenweise von 0,5 ml/100 g auf 0,025 ml/100g reduzierten. Bei diesen Tieren stellten wir gleichzeitig die injizierten Anti-Nieren-Antikörper mit fluoreszein-markierten Anti-Kaninchen-Globulinen nach der von Coons (1941) entwickelten und von Mellors (1955) modifizierten Methode dar. Der Vorteil der Fluoreszeinmarkierung der Antikörper besteht in der relativ einfachen Möglichkeit einer genauen Beschreibung der Lokalisation, während die radioaktive Markierung der Antiseren nach Pressman u. M. (1958) den Nachweis sehr viel geringerer Antikörpermengen erlaubt. Beiden Methoden ist dadurch eine Grenze gesetzt, daß sie nur die Lokalisation von Antikörpern nachweisen können, nicht aber deren pathogenetische Bedeutung aufzeigen. Zur Klärung dieser Frage müssen histologische Untersuchungen parallel laufen.

Histologisch ließ sich bei 6 von 19 Tieren nur in der freien Niere eine Glomerulonephritis der Stärke 2 nachweisen, die abgeklemmte Niere blieb gesund. 4 Tiere erkrankten doppelseitig, während die Nieren von 9 Tieren links und rechts keine histologischen Veränderungen aufwiesen.

Die 6 Tiere mit einseitiger Nephritis zeigten aber sämtlich eine spezifische Fluoreszenz in den Glomerula beider Nieren.

Von den 9 Tieren, die keine histologisch nachweisbare Glomerulonephritis entwickelt hatten, zeigte ein Tier in den Glomerula der freien Niere und ein Tier in den Glomerula beider Nieren deutliche spezifische Fluoreszenz.

Auch wir konnten also wie Sarre und Wirtz (1939) sowie Rother und Sarre (1954) an Kaninchen eine einseitige Nephritis an der Ratte erzeugen. Diese Autoren betrachteten die experimentelle einseitige Nierenentzündung, die sie einmal im akuten und einmal im chronischen Verlauf studiert hatten, als ein Argument gegen die sich aus den Parabiose- und Übertragungsexperimenten von Pfeiffer und seiner Arbeitsgruppe ergebende Schlussfolgerung, daß im primär kranken Tier ein Faktor entstehen muß, der auf das primär gesunde Tier die Nephritis überträgt.

Rother und Sarre hatten unter anderem festgestellt:
"Würden Auto-Antikörper bei der Masuginephritis bei Kaninchen nach Antiserum von Enten eine Rolle spielen und eine pathogene Bedeutung haben, so hätte also die vorübergehend aus dem Kreislauf ausgeschaltete Niere nachträglich noch erkranken müssen."

Mit unseren fluoreszenzoptischen Untersuchungen haben wir zunächst nachgewiesen, daß in unserem Versuch II die Abklemmzeit mit Sicherheit kürzer ist als die Zeit, die für die Bindung dieser minimalen Kaninchen-Anti-Rattennieren-Serummenge notwendig ist. Andernfalls hätte sich nicht bei 11 Ratten eine doppelseitige heterologe Fluoreszenz, aber nur bei 4 Tieren histologische Veränderungen in beiden Nieren nachweisen lassen. Diese Befunde stimmen mit der Beobachtung von Blau, Day und Pressman (1957) überein, daß der Anti-Rattennieren-Antikörper aus zwei Komponenten besteht, von denen sich die erste sofort, die zweite aber erst in der 80. bis 160. Minute fixiert. Auch Ditschuneit u. M. (1961) konnten mit Hilfe der Immunelektrophorese zeigen, daß Kaninchen-Anti-Rattennieren-gamma-Globuline in den ersten 30 Minuten zwar zum überwiegenden Teil aus dem Kreislauf eliminiert werden, ein kleiner Teil wahrscheinlich doch längere Zeit in

der Zirkulation bleibt.

Parallel mit unseren Versuchen untersuchte Stroh mit der gleichen Versuchsanordnung die einseitige Glomerulonephritis an Kaninchen. Die fluoreszenzoptischen Untersuchungen im akuten Versuch mit einer Überlebenszeit von 15 Tagen führten praktisch zu den gleichen Ergebnissen. Er liess aber auch 10 Tiere bis zu 180 Tagen überleben um eine chronische Nephritis zu erzeugen. Bei diesen Tieren waren in der abgeklemmten Niere keine heterologen Antikörper mehr nachweisbar. Bei 9 von 10 Tieren bestand jetzt vielmehr eine doppelseitige autologe Fluoreszenz, das heisst es war zur Reaktion zwischen Basalmembran-Niederschlägen und einem Schaf-Anti-Kaninchen-gamma-Globulin gekommen. Daraus ergibt sich, daß Bestandteile der Niere mit einem fluoreszeinmarkierten Antikaninchenglobulin reagiert hatten. Die fixierten Fremdproteine hatten also im Laufe der langen Versuchszeit eine Bildung autologer Globuline hervorgerufen.

Aus den eigenen Resultaten können wir bei Mitberücksichtigung der Stroh'schen Ergebnisse aus dem chronischen Versuch folgende Vorstellung ableiten: Das Kaninchen-Anti-Rattennierenserum wird intravenös injiziert, reagiert in der freien Niere mit seinem Antigen, der Basalmembran und induziert eine Glomerulonephritis.

Nach Wiedereinschaltung der abgeklemmten Niere in den Kreislauf kommt es auch in dieser Niere zu einem Niederschlag heterologer Kaninchenglobuline, die zwar fluoreszenzoptisch nachweisbar sind, aber in dieser minimalen Menge nicht zur Erkrankung führen können. Die an der Niere fixierten Fremdproteine führen im weiteren Verlauf zur Bildung von autologen Antikörpern, die mit den fixierten heterologen Antikörpern reagieren und die Basalmembran der Glomerula überdecken.

Wir glauben, daß das Ergebnis dieses zwangsläufigen immunologischen Mechanismus, die Bedeckung der Basalmembran, dann das Glomerulum vor dem Angriff des an weiße Blutzellen gebundenen Sekundärnephritis-auslösenden Faktors, wie er von Pfeiffer u. M. (1962) nachgewiesen wurde, schützt. Nur so ist es nach unserer Ansicht mit unserem heutigen Wissen zu er-

klären, daß die in den immunologischen Prozess von vornher-
ein eingeschaltete "abgeklemmte" Niere gesund bleibt, wäh-
rend die "jungfräuliche" Niere des primär gesunden Partners
in den Parabiose- und Übertragungsversuchen der Pfeifferschen
Arbeitsgruppe schutzlos dem Sekundärnephritis-auslösenden
Faktor ausgeliefert ist und an einer Nierenentzündung erkrankt.

Die Schutzfunktion derartiger autologer gamma-Globuline
gegenüber organschädigenden Antikörpern ist bekannt. Kaliss
(1958) beobachtete als erster in der Tumorummunologie den
Schutz eines transplantierten Tumors gegen zellgebundene
immunologische Abwehrreaktionen des Empfängers durch ein
entsprechendes Antiserum und damit weiteres Tumorstadium
und keine sofortige Abstoßung. Er gab diesem Phänomen den
Namen "enhancement". Innerhalb der ersten 3 Tage nach der
Transplantation ist es nicht möglich ein neues Gewebstück
auf dem gleichen Empfänger zum Anwachsen zu bringen. Wartet
man aber 2 bis 3 Wochen bis zur Überpflanzung des zweiten
Tumorgewebes, so schützen inzwischen aufgetretene humorale
Antikörper das zweite Transplantat vor der Abstoßung und
ermöglichen ein weiteres Tumorstadium. Brent, Brown und
Medawar (1959) studierten eingehend ein gleichartiges "en-
hancement" eines allogenen Hauttransplantates. Paterson u. M.
(1961) sahen an Ratten, daß die Manifestation einer allergi-
schen experimentellen Encephalomyelitis durch die Vorbehand-
lung mit einem Hyperimmunserum aus kranken Tieren verhindert
werden kann. Die Autoren hatten Ratten mit Rückenmarksbrei
und Freundschem Adjuvans sensibilisiert und so eine Enceph-
alomyelitis erzeugt. Nach 4 bis 6 Wochen wurde die Sensibili-
sierung wiederholt. Jetzt erkrankten von 31 Ratten nur eine,
während von 18 Kontrolltieren 14 erkrankten. Eine zweite
Serie wurde in der gleichen Weise sensibilisiert, den Tieren
aber gleichzeitig Serum von Tieren injiziert, die 3 Wochen
zuvor eine allergische Gehirn- und Rückenmarkserkrankung
überstanden hatten. Dadurch erkrankte nur eines von 15 Tieren
an einer Encephalomyelitis. 14 Kontrolltiere erhielten das
Serum gesunder Ratten, 12 von ihnen erkrankten. Aus diesen

Untersuchungen ergibt sich eindeutig, daß ein Serumfaktor vorhanden ist, der die Resistenz gegen die Encephalomyelitis bewirkt.

Paterson u. M. erklärten ihre Beobachtungen mit folgender Hypothese: Die humoralen autologen Antikörper aus dem gamma-Globulin schützen das Gewebe vor den zellulären pathogenen Antikörpern und verhindern damit entweder die Krankheit oder verlängern die Überlebenszeit des Transplantates.

Ein indirekter Beweis für die Schutzfunktion autologer gamma-Globuline sind die erfolglosen Nierentransplantate, die Merrill (1956) an eineiigen Zwillingen vornahm, von denen jeweils ein Zwilling an chronischer Glomerulonephritis litt. Die gesunde Spenderniere wurde von Nephritikerblut durchströmt und war dem Sekundärnephritis-auslösenden Faktor schutzlos ausgesetzt.

Abschließend bleibt somit festzustellen, daß die Entstehung einer einseitigen Nephritis durch die Abklemmung von A. und V. renalis während und nach Injektion von Kaninchen-Anti-Rattennieren-Globulin wahrscheinlich die Folge der Schutzfunktion ist, die das autologe gamma-Globulin, das heißt humorale Antikörper, gegenüber dem Sekundärnephritis-auslösenden Faktor, das heißt dem zellständigen pathogenen Antikörper ausüben.

Die einseitige Nephritis tritt also bei beiden Tierkombinationen auf und ist kein Phänomen, das auf das Modell der Enten-Kaninchen-Nephritis beschränkt ist. Der Mechanismus dieser Sonderform konnte mit den eigenen Untersuchungen und den Versuchen von Stroh näher geklärt werden. Dabei ergab es sich, daß die "einseitige Nephritis" nicht mehr als Einwand gegen die Übertragungsversuche Pfeiffers gelten kann. Die beiden Versuchsanordnungen haben vielmehr verschiedene immunologische Mechanismen als Ursachen.

VI. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir zunächst an 42 Ratten die Auswirkung einer einseitigen Hydronephrose auf die Manifestation einer Masuginephritis. Mit dieser Methode gelang es uns nicht eine einseitige Glomerulonephritis zu erzeugen.

Wir klemmten daraufhin 23 Ratten die linke A. und V. renalis für 15 bis 22 Minuten ab und injizierten gleichzeitig 0,5 ml/100 g Kaninchen-Anti-Rattennierenserum. Wir erhielten mit dieser Versuchsanordnung nur bei 2 Tieren eine einseitige Nierenentzündung.

Weiteren 19 Ratten klemmten wir für 30 Minuten die linke A. und V. renalis ab und reduzierten die Kaninchen-Anti-Rattennierenserumdosis von 0,5 ml/100 g auf 0,025 ml/100 g. Die Nieren dieser Tiere wurden sowohl histologisch als auch fluoreszenzoptisch untersucht. Dabei ergab sich eine deutliche Diskrepanz zwischen histologischem und fluoreszenzoptischem Befund. 6 der 19 Versuchstiere bekamen jetzt eine einseitige Nephritis, bei 4 Tieren erkrankten beide Nieren und 9 Tiere blieben gesund. Eine einseitige Fluoreszenz beobachteten wir jedoch nur einmal, während insgesamt 11 mal eine doppelseitige Fluoreszenz auftrat. Das heterologe Serum erreicht also trotz der Kreislaufunterbrechung die abgeklemmte Niere und ruft dann die Bildung autologer gamma-Globuline hervor, die sich auf die Basalmembran der abgeklemmten Niere legen und sie vor dem später auftretenden Sekundärnephritis-auslösenden Faktor schützen. Der immunologische Mechanismus dieses Schutzphänomens wird diskutiert und anderen Resultaten aus Tumor- und Encephalitisuntersuchungen gegenübergestellt. Die eigenen Untersuchungen haben somit gezeigt, daß die einseitige Nephritis kein Einwand gegen Übertragungsversuche bei der experimentellen Nierenentzündung darstellt, sondern daß die zunächst gegensätzlich scheinenden Beobachtungen ihre Erklärung in verschiedenen Mechanismen finden.

VII. Literaturverzeichnis

- Bert, P.: Note sur une greffe animale par approche.
Ann. sci. nat. (Serie IV) 18, 86 (1862)
- Blau, M., E. D. Day, D. Pressman:
Rate of lokalisation of antikidney antibodies.
Fed. Proc. 15, 1896 (1957)
- Brent, L., J. B. Brown, P. B. Medawar:
Skin transplantation immunity in relation to
hypersensitivity reactions of the delayed type.
in: Biological Problems of Grafting, Blackwell
scientific Publications, Oxford (1959) p. 64
- Bunster, E., R. K. Meyer:
An improved method of parabiosis.
Anat. Rec. 57, 339 (1933)
- Coons, A. H., H. J. Creech, R. N. Jones:
Immunological properties of an antibody con-
taining a fluorescent group.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 47, 200 (1941)
- Ditschuneit, H., R. Ohebschalon, E. F. Pfeiffer:
Studien zur Übertragung der Masuginephritis
der Ratte. V. Die Kinetik der Elimination
von Kaninchen-Anti-Rattennierenglobulin; Ka-
ninchen-gamma-Globulin, Humanalbumin und
Human-gamma-Globulin bei der Ratte.
Z. ges. exp. Med. 134, 148 (1961)
- Fahr, Th.: Die Funktionsbehinderung der Niere als hemmen-
des Moment bei der Entwicklung von Glomerulo-
nephritis und maligner Nephrosklerose.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 52, 191 (1943)

Greenspon, S. A., C. A. Krakower:

Lokalisation of the nephrotoxic antigen within the isolated renal glomerulus.

A. M. A. Arch. Path. Vol. 51 p. 629 (1950)

Heyman, W., H. Z. Lund, D. B. Hackel:

Nephrotic syndrom in rats, with special reference to progression of glomerular lesion and to use of nephrotoxic sera obtained from ducks.

J. Lab. clin. Med. 39, 218 (1952)

-, D. B. Hackel: The early development of anatomic blood chemistry changes in the nephrotic syndrome in rats.

J. Lab. clin. Med. 39, 429 (1952)

-, A. B. Stavitsky, D. B. Hackel:

Relation of complement fixation to renal disease in rats injected with duck-anti-kidney serum.

J. Lab. clin. Med. 47, 349 (1956)

Kaliss, N.: Immunological enhancement of tumor homografts in mice.

Cancer Research, 18, 992 (1958)

Kay, C. F.: The mechanism by which experimental nephritis is produced in rabbits injected with nephrotoxic duck serum.

J. Exp. Med. 72, 559 (1940)

-: The mechanism of a form of glomerulonephritis: nephrotoxic nephritis in rabbits.

Am. J. Med. 204, 483 (1942)

Krakower, C. A., S. A. Greenspon:

Factors leading to variation in concentration of "nephrotoxic" antigen(s) of glomerular basement membrane.

Arch. Path. 58, 401 (1954)

-, -:

The antigenic composition of the various anatomic structures of the canine kidney.

J. Immun. 75, 96 (1955)

-, -:

The localisation of the "nephrotoxic" antigen(s) in extraglomerular tissues.

Arch. Path. 66, 364 (1958)

Letterer, E.:

Die Bedeutung von Immunvorgängen für Entstehung und Gestaltung von Krankheiten.

aus: Der Internist 7, 241 (1963)

Lindemann, W.:

Sur le mode d'action de certains poisons renaux.

Ann. Inst. Pasteur 49, 14 (1900)

Masugi, M.:

Über das Wesen der spezifischen Veränderungen der Niere und der Leber durch das Nephrotoxin bzw. Hepatotoxin. Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Glomerulonephritis und der ekklamtischen Lebererkrankungen.

Beitr. path. Anat. 91, 82 (1933)

--:

Über die experimentelle Glomerulonephritis durch das spezifische Antinierenserum. Ein Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis.

Beitr. path. Anat. 92, 429 (1934)

- Mellors, R. C.: Histochemical demonstration of the IN VIVO localization of antibodies: Antigenic components of the kidney and the pathogenesis of glomerulonephritis.
J. histochem. cytochem. 3, 284 (1955)
- , M. Siegel, D. Fressman:
Analytic Pathology. Histochemical demonstration of antibody localization in tissues, with spezial reference to the antigenic components of kidney and lung.
J. Lab. Invest. 4, 96 (1955)
- Merrill, I. P., I. E. Murray, I. n. harrison, E. A. Friedman, I. B. Dealey, G. I. Damnin:
Successful homotransplantation of kidney between nonidentical twins.
New. Engl. J. Med. 262, 1251 (1960)
- , -, F. I. Takacs, E. B. Hager, R. E. Wilson, G. I. Damnin:
Successful transplantation of kidney from a human cadaver.
J. Amer. Med. Assoc. 185, 347 (1963)
- Mosler, I.:
Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an der im Parabioseversuch "übertragenen" experimentellen Glomerulonephritis der Ratte.
Inaug.-Dissert., Frankfurt am Main, 1961
- Müller-Ruchholtz, W., A. Schneider, G. Schmidt, G. Rahlwes, K. H. Ostner, K. Federlin, E. F. Pfeiffer:
Übertragungsversuche zur Lokalisation eines nephritisauslösenden Faktors bei Ratten.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 1962

- Müller-Ruchholtz, W., W. Dettwyler, E. F. Pfeiffer:
Kontinuierlicher Blutaustausch zwischen
unnarkotisierten Ratten mittels doppelter
arterio-venöser Kreuztransfusion.
Z. ges. exp. Med. 135, 368 (1962)
- Ogawa, S., Y. Sato: Über das Verhalten des Komplementgehal-
tes im Serum im Laufe der experimentellen
Glomerulonephritis.
Tr. Jap. Path. Soc. 28, 212 (1938)
- Paterson, P. Y., S. M. Harwin, N. C. Didakow:
Acquired resistance to allergic encephalo-
myelitis and the role of a serum factor.
J. clin. Invest. 40, 1069 (1961)
- Pfeiffer, E. F., K. Schöffling, H. E. Bruch, W. Spielmann:
Masuginephritis und Serumkomplement: Spe-
ziesbedingte Unterschiede im pathogenetischen
Mechanismus der Masuginephritis von Ratte
und Kaninchen.
Z. ges. exp. Med. 122, 446 (1954)
- , -, W. Sandritter, J. Schröder, H. Steigerwald, L. Wolf:
Studien zur "Übertragung" der Masugineph-
ritis der Ratte: Die Übertragung durch kurz-
dauernde Parabiose. 1. Teil.
Z. exp. Med. 122, 471 (1954)
- , -, -, G. Treser, E. Kraus, W. Menk, M. Hermann:
Studien zur "Übertragung" der Masuginephri-
tis der Ratte: II. Die Übertragung durch
Parabiose genetisch gleichartiger Partner.
Z. ges. exp. Med. 132, 436 (1960)

Pfeiffer, E. F., J. P. Merrill:

Die Autoaggression in der Pathogenese der
diffusen Glomerulonephritis.

Dtsch. Med. Wschr. 18, 934 (1962)

-: Nachweis, Natur und klinische Bedeutung eines
nephritisauslösenden Faktors bei Nierener-
krankungen.

Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 68. Kongress 1962

Pressman, D., L. Korngold, W. Heymann:

Localizing properties of anti-rat-kidney-
serum prepared in ducks.

Arch. Path. (Chicago) 55, 347 (1953)

-, H. N. Eisen, P. J. Fitzgerald:

The zone of localization of antibodies: VI.
The rate of localization of anti-mouse-kid-
ney serum.

J. Immun. 64, 281 (1950)

-, Y. Yagi, R. Hiramoto:

A comparison of fluorescein and J¹³¹ as labels
for determining the "in vivo" localization of
anti-tissues antibodies.

Int. Arch. Allergy 12, 125 (1958)

Reubi, F.: Hydronephrose et glomerulonephrite.

Schweiz. Med. Wschr. 457 (1946)

Rother, K.: Über die Pathogenese verschiedener Formen ex-
perimenteller Nephritiden.

Arch. exp. Path. Pharm. 220, 448 (1953)

-, H. Sarre: in P. Miescher und K. O. Vorländer: Immunpa-
thologie in Klinik und Forschung.

G. Thieme-Verlag Stuttgart, 1961

- Sarre, H. J.: Die Durchblutung der Niere bei der experimentellen diffusen Glomerulonephritis.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 183, 515 (1939)
- : Pathogenese der menschlichen diffusen Glomerulonephritis.
Dtsch. Med. Wschr. 65, 1664 (1939)
- , K. Rother: Autoantikörper in der Nierenpathologie.
Klin. Wschr. 32, 410 (1954)
- , -: Untersuchungen zur pathogenetischen Bedeutung der Autoantikörper: Einseitige experimentelle chronische Glomerulonephritis.
Klin. Wschr. 8, 429 (1962)
- , -: Die Autoaggression in der Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis: Bemerkungen zur Interpretation unserer Arbeiten durch E. F. Pfeiffer und J. P. Merrill.
Dtsch. Med. Wschr. 88, 1802 (1963)
- , H. Wirtz: Geschwindigkeit und Ort der "Nephrotoxin"-Bindung bei der experimentellen Glomerulonephritis.
Klin. Wschr. 18, 1548 (1939)
- , -: Geschwindigkeit und Ort der Antigen-Antikörper Reaktion bei der experimentellen Nephritis.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 189, 1 (1942)
- Schöffling, K.: Die Bedeutung der einseitigen Funktionsbehinderung und Kreislaufunterbrechung für die Entwicklung der experimentellen Nierenentzündung bei Ratte und Kaninchen.
Verh. Dtsch. Ges. Allerg. 1957

Schöffling, K., K. Federlin, J. Linnenkohl, J. Quinodoz,
E. F. Pfeiffer:

Studien zur Übertragung der Masuginephritis
der Ratte: Versuch der Übertragung durch Trans-
fusion von Serum, Lymphozyten und Milzsuspensi-
onen nephritiskranker auf gesunde Ratten.
(in Vorbereitung)

Smadel, J. E.: Experimental nephritis in rats induced by
injections of antikidney serum: I. Preparation
and immunological studies of nephrotoxin.
J. exp. Med. 64, 921 (1936)

-, L. E. Farr: Experimental nephritis in rats induced by
injections of antikidney serum: II. Clinical
and functional studies.
J. exp. Med. 65, 527 (1937)

Spühler, O., H. U. Zollinger, M. Enderlin:
Zum Mechanismus der Masugi-Nephritis.
Schweiz. Med. Wschr. 38, 904 (1951)

Stroh, K.: Transport und Bindung von Nephrotoxin und neph-
ritisauslösenden Faktoren bei der experimentel-
len Nierenentzündung des Kaninchens.
Inaug.-Dissert. Frankfurt am Main, 1964

Lebenslauf

Am 24. 9. 1937 wurde ich, Gabriele Nadimi, geborene Alsleben, als Tochter des Bankangestellten Karl Alsleben und seiner Ehefrau Elisabeth, geborene Bek, in Frankfurt am Main geboren.

Von Herbst 1944 bis Sommer 1946 besuchte ich die Volksschule in Ockstadt bei Friedberg in Hessen, anschließend die Volksschule in Frankfurt am Main. Von Januar bis Sommer 1948 ging ich in die Ursulinenschule in Königstein im Taunus, Realgymnasium für Mädchen. Im Herbst 1948 wechselte ich in die Marienschule in Offenbach, ein staatlich anerkanntes privates Mädchengymnasium der Ursulinen. Dort erhielt ich am 26. 2. 1958 das Zeugnis der Reife.

Am 2. 5. 1958 immatrikulierte ich mich an der Frankfurter Johann Wolfgang Goethe - Universität für Medizin, legte am 24. 2. 1959 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 15. 3. 1961 die ärztliche Vorprüfung und am 21. 7. 1964 das medizinische Staatsexamen ab.

Am 2. 8. 1960 schloß ich die Ehe mit dem Medizinstudenten Behrouz Nadimi.

Frankfurt am Main, den 10. 8. 1964

Gabriele Nadimi

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Über die einseitige experimentelle Nierenentzündung
bei der Ratte

in der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt/Main unter Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Schöffling mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. E. F. Pfeiffer, Herrn Dr. K. Retiene und Herrn Dr. K. Federlin ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 10. 8. 1964

Gabriele Nardini

Meine akademischen Lehrer waren:

Anatomie:	Prof. Dr. med. Starck
Histologie:	Prof. Dr. med. Ortmann
Physiologie:	Prof. Dr. med. Wezler
Physiologische Chemie:	Prof. Dr. med. Heinz
Hygiene:	Prof. Dr. med. Herberg
Pathologie:	Prof. Dr. med. Rotter
Pharmakologie:	Prof. Dr. med. Holtz
Gynäkologie:	Prof. Dr. med. Kaser
Medizinische Strahlenkunde:	Prof. Dr. med. Rajewsky
Innere Medizin:	Prof. Dr. med. Hoff
Chirurgie:	Prof. Dr. med. Geissendörfer
Neurologie und Psychiatrie:	Prof. Dr. med. Zutt
Augenheilkunde:	Prof. Dr. med. Thiel
Kinderheilkunde:	Prof. Dr. med. Weisse
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde:	Prof. Dr. med. Mittermaier
Gerichtliche Medizin:	Prof. Dr. med. Gerchow
Haut- und	
Geschlechtskrankheiten:	Prof. Dr. med. Herrmann
Orthopädie:	Prof. Dr. med. Güntz
Zahnheilkunde:	Prof. Dr. med. Dent. v. Reckow

